



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/36740 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. August 1998 (27.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00685 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1998 (09.02.98) (30) Prioritätsdaten: 197 06 824.3 21. Februar 1997 (21.02.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 35, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: TRANSDERMAL OR TOPICAL PLASTER SYSTEM WITH A POLYACRYLATE MATRIX WITH IMPROVED PHYSICAL PROPERTIES (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES ODER TOPISCHES PFLASTERSYSTEM MIT POLYACRYLATMATRIX MIT VERBESSERTEN PHYSIKALISCHEN EIGENSCHAFTEN (57) Abstract The invention relates to a transdermal or topical plaster system with a back layer, a self-adhesive matrix containing an active ingredient and having cross-linkable polyacrylate has its base polymer, and a removable protective layer. Said plaster system is characterized in that the matrix has at least two layers and in that the degree of cross-linking of the layer facing the skin is adjusted in such a way as to be sufficient for adhesion to the skin but smaller than the degree of cross-linking of the layer(s) lying above it. (57) Zusammenfassung Ein transdermales oder topisches Pflastersystem mit einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen und selbstklebenden Matrix auf der Basis von vernetzbarem Polyacrylat als Grundpolymer und einer wiederentfernbaren Schutzfolie, ist gekennzeichnet durch eine mindestens zweischichtige Matrix mit einem Vernetzungsgrad der der Haut zugewandten Schicht, der einer genügenden Hauthaftung derselben angepaßt und geringer ist als der Vernetzungsgrad der darüberliegenden Schicht bzw. Schichten.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	VU	Jugonarien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Transdermales oder topisches Pflastersystem mit
Polyacrylatmatrix mit verbesserten physikalischen
Eigenschaften

Die Erfindung bezieht sich auf ein transdermales oder topisches Pflastersystem mit einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen und selbstklebenden Matrix auf der Basis von vernetzbarem Polyacrylat als Grundpolymer und einer wiederentfernbareren Schutzfolie.

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) haben sich mittlerweile aufgrund der besonderen Vorteile dieser Darreichungsform für bestimmte Wirkstoffe ihren festen Platz in der Therapie einiger Krankheiten erobert. Die auf dem Markt befindlichen Pflaster unterscheiden sich voneinander bezüglich ihres technischen Aufbaus, der eingesetzten Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Polymere.

Bezüglich des technischen Aufbaus sind es im wesentlichen zwei Pflastersysteme, die den Markt heute dominieren. Es sind dies die sogenannten Reservoirsysteme und die sogenannten Matrixsysteme.

Die Reservoirsysteme bestehen typischerweise aus einem Beutel, der mit einer flüssigen Zubereitung des Wirkstoffs befüllt ist. Die eine Seite des Beutels besteht dabei aus einer zumindest für den Wirkstoff durchlässigen Membran und ist üblicherweise noch mit einem geeigneten Kleber versehen.

Bei den Matrixsystemen ist der Wirkstoff in einer Polymerformulierung (Matrix) eingearbeitet, die bevorzugt auch selbstklebend ist. Deshalb bestehen Matrixsysteme im einfachsten Fall aus einer flexiblen Folie oder textilem

Gewebe, die die Rückschicht des Pflasters bilden, einer oder mehreren wirkstoffhaltigen, bevorzugt selbstklebenden Matrixschichten und einer vor Gebrauch zu entfernen- den Schutzschicht.

Matrixsysteme stellen gewissermaßen die zweite Generation der transdermalen Systeme dar und werden bei Neuentwicklungen bevorzugt angestrebt. Sie bieten gegenüber den Reservoirsystemen den Vorteil eines höheren Tragekomforts und einer höheren inhärenten Sicherheit, da ein Dosedumping durch ein Auslaufen des Reservoirs nicht befürchtet werden muß. Solche Matrixsysteme werden auch als sogenannte topische Systeme verwendet, bei denen der Wirkstoff seine Wirkung bevorzugt an der Applikationsstelle entfaltet und die systemische Verfügbarkeit nicht angestrebt wird.

Die bevorzugte Polymerklasse für die Formulierung der Matrix sind dabei Polyacrylatkleber, da sie über ein gutes Klebevermögen auf der Haut verfügen, hypoallergen sind und in vielfältiger Ausführung mit unterschiedlichen Eigenschaften bezüglich ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften verfügbar sind.

Die Entwicklung von selbstklebenden Matrixsystemen wird dadurch erschwert, daß in dem Kleber sowohl der Wirkstoff als auch alle sonstigen Hilfsstoffe wie z.B. Permeationsverbesserer eingearbeitet sein müssen und dadurch die Eigenschaften des Klebers oftmals verschlechtert werden. Insbesondere die Kohäsion des Klebers ist davon betroffen, was sich dann während ihrer Lagerung in dem sogenannten kalten Fluß bzw. darin äußert, daß beim Entfernen des Pflasters von der Haut Kleberreste an der Applikationsstelle verbleiben.

Unter kaltem Fluß versteht man dabei, daß die Klebermatrix zwischen Rückschicht und Schutzschicht bei Lagerung wie eine sehr viskose Flüssigkeit zu fließen beginnt und letztendlich der Kleber nicht mehr vollständig von der Rückschicht abgedeckt ist. Dadurch kann z.B. das Pflaster mit dem Primärpackbehältnis, das gewöhnlich aus einem Beutel aus heißgesiegeltem Packstofflaminat besteht, verkleben und dadurch unbrauchbar werden.

Besonders evident werden diese Probleme, wenn die Konzentration an im Kleber gelösten weichmachenden Wirk- und/oder Hilfsstoffen mehr als 10 Gewichtsprozent beträgt und das Gesamtgewicht der Matrix 50g/m² übersteigt.

Als Mittel, diesen kalten Fluß bei Polyacrylatklebern zu unterdrücken, wird in der Patentanmeldung WO 86/00814 eine Vernetzung des Polymeren in der Weise vorgesehen, daß die weichmachende Wirkung der Inhaltsstoffe durch Vernetzung kompensiert wird. Dabei ist allerdings zu beachten, daß die Klebrigkeit des Pflasters bei zu starker Vernetzung so stark abnimmt, daß die Haftung auf der Haut ungenügend wird.

Die Herstellung eines gut klebenden Pflasters mit einem akzeptablen kalten Fluß bleibt mithin problematisch.

Das gleiche gilt für die in dem Patent DE 40 20 144 vorgeschlagene Lösung, der Matrix ein filmbildendes nicht-klebendes Polymer zuzusetzen.

Die Lösung des Problems, die Kohäsion der Matrix zu verbessern, ohne die Klebkraft auf der Haut zu reduzieren, wurde nun überraschenderweise darin gefunden, die Matrix aus mindestens zwei Schichten aufzubauen, die insbesondere die gleiche Polymerzusammensetzung und die gleiche

Konzentration an gelösten Inhaltsstoffen aufweisen, wobei die der Haut abgewandte(n) Schicht(en) einen zur Vermeidung von kaltem Fluß genügenden Grad an Vernetzung besitzen und die der Haut zugewandte Schicht einen Vernetzungsgrad aufweist, der eine genügende Hauthaftung garantiert.

Demgemäß ist das erfindungsgemäße Pfastersystem der eingangs genannten Art im wesentlichen gekennzeichnet durch eine mindestens zweischichtige Matrix mit einem Vernetzungsgrad der der Haut zugewandten Schicht, der einer genügenden Hauthaftung derselben angepaßt und geringer ist als der Vernetzungsgrad der darüberliegenden Schicht bzw. Schichten.

Das Beschichtungsgewicht der Hautkontaktschicht liegt dabei bevorzugt bei 10-30 g/m². Bei einer solchen Dicke ist der kalte Fluß der Schicht vernachlässigbar gering, während der Vernetzungsgrad eine exzellente Hauthaftung ergibt.

Weitere Besonderheiten der Erfindung ergeben sich aus den Patentansprüchen und der nachfolgenden Beschreibung.

Die Vernetzung der Matrixschichten in unterschiedlichem Ausmaß kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wie z.B. durch

Zusatz von Metallchelaten wie z.B. Aluminiumacetylacetonat oder Titanacetylacetonat,

chemische Vernetzung mit reaktiven Reagenzien wie z.B. Melamin,

Vernetzung durch Elektronenbestrahlung,

Bestrahlung mit UV-Licht bei Klebern mit entsprechenden dafür geeigneten funktionellen Gruppen.

Besonderer Nutzen ergibt sich erfindungsgemäß aus der Erkenntnis, daß zwei wichtige und für die Leistung des TTS entscheidende Parameter praktisch nicht durch den Grad der Vernetzung beeinflußt werden. Es sind dies

- a) die Sättigungslöslichkeit von allen niedermolekularen Substanzen und damit auch des Wirkstoffes und
- b) der Diffusionskoeffizient von niedermolekularen Substanzen,

wodurch die konkrete Erarbeitung eines speziellen Pflastersystems eine erhebliche Verbesserung erfährt.

Die Sättigungslöslichkeit und damit die thermodynamische Aktivität des Wirkstoffs bei gegebener Konzentration wird deshalb nicht beeinflußt, weil im allgemeinen nur ein sehr kleiner Teil der funktionellen und für die Vernetzung notwendigen Gruppen des Polymeren an der Vernetzungsreaktion teilnimmt. Der Beitrag der funktionellen Gruppen zur Polarität des Polymeren und damit auch zu dessen Lösevermögen bleibt also weitgehend erhalten. Der Diffusionskoeffizient von niedermolekularen Verbindungen bleibt von dem Grad der Vernetzung weitgehend unbeeinflußt, weil für die Diffusion nur die Mikroviskosität des Polymeren in der unmittelbaren Umgebung der diffundierenden Verbindung von Bedeutung ist. Diese Mikroviskosität ist jedoch, bedingt durch die große Länge der Polymermoleküle, bei allen praktisch notwendigen Vernetzungsgraden nahezu unbeeinflußt.

Ist also eine auf einem zur Vernetzung befähigten selbstklebenden Polyacrylat beruhende Matrixformulierung gefunden, die es erlaubt, eine für die praktische Anwendung ausreichende Menge an Wirkstoff durch die Haut abzugeben,

dann kann ohne weiteres ein erfindungsgemäßer Aufbau dieser Matrix aus mehreren Schichten mit unterschiedlichen Vernetzungsgraden unter Optimierung von Dicke, Kohäsion und Klebkraft vorgesehen werden, ohne daß die Permeationsleistung des Systems dadurch beeinflusst wird.

Dies bedeutet eine signifikante Vereinfachung für die Entwicklung von Matrixsystemen. Eine Vereinfachung deshalb, weil Probleme mit der Klebkraft und der Kohäsion oft erst dann evident werden, wenn schon erste Klinikversuche und Stabilitätsstudien durchgeführt wurden. Eine in diesem Stadium notwendige Umformulierung der Matrix bezüglich ihrer Zusammensetzung bedeutete bisher, daß die Ergebnisse dieser Klinikversuche und der Stabilitätsstudien in Frage gestellt wurden. Eine Optimierung der Matrix im Sinne dieser Erfindung bedeutet, daß die Ergebnisse der Klinikversuche voll übernommen werden können und keine zusätzlichen Stabilitätsrisiken erwartet werden müssen. Dies wird anhand der weiter unten angegebenen tabellarischen Gegenüberstellung von Permeationsdaten eines erfindungsgemäßen Pflasters mit zweischichtiger Matrix und einem herkömmlichen Pflaster deutlich.

Es folgen Beispiele zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1: Pflaster mit Scopolamin als Wirkstoff

Zu 100 g einer Polyacrylatkleberlösung (Durotak 326-1753) mit einem Feststoffgehalt von 50 % werden 12,5 g Oleylalkohol und 12,5 g Scopolamin gegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.

Zu 80 g dieser Lösung werden 13,6 g einer 4-prozentigen Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat gegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.

Die resultierende Lösung ist die Klebermasse A.

Zu 20 g der wirkstoffhaltigen Kleberlösung werden 0,85 g der 4-prozentigen Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat gegeben und auch die Lösungen durch Rühren homogenisiert.

Die resultierende Lösung ist die Klebermasse B mit geringerer Metallchelatkonzentration.

Die Klebermasse A wird mittels einer Rakel in einer Dicke auf eine silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsge-
wicht von 80 g/m² resultiert. Die getrocknete Masse wird mit einer 25 µm dicken Polyesterfolie kaschiert.

Die Klebermasse B wird mittels einer Rakel in einer Dicke auf eine silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsge-
wicht von 20 g/m² resultiert.

Die getrocknete Masse wird mit dem oben beschriebenen ge-
trockneten Film kaschiert, nachdem die silikonisierte Fo-
lie entfernt wurde.

Aus dem so hergestellten aus der 25 µm dicken Polyester-
folie, zwei unterschiedlich vernetzten Matrixschichten
und einer silikonisierten Polyesterfolie bestehenden
Vierschichtlaminat können nun die fertigen Pflaster ge-
stanzt werden.

Das so hergestellte Pflaster wurde einer Permeationsstu-
die unter Verwendung einer 0,127 mm dicken Silikonmembran

als Modellmembran für menschliche Haut unterworfen, um zu zeigen, daß sich ein zweischichtiges Matrixsystem mit unterschiedlichem Vernetzungsgrad im Sinne dieser Erfindung praktisch nicht von einem herkömmlichen einschichtigen Matrixsystem (nur aus Klebermasse A in 100 g/m² Dicke) bezüglich der Permeationsrate des eingearbeiteten Wirkstoffs unterscheidet.

Die künstliche Membran anstelle von Haut wurde deshalb gewählt, weil es die Variabilität der natürlichen Hautpräparate schwer macht, kleine Unterschiede zwischen verschiedenen Pflasterformulierungen zu zeigen. Ansonsten wurde der Versuch mit den in der Literatur beschriebenen und dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Versuchs sind in der nachfolgenden Tabelle wiedergegeben.

Bei beiden Systemen war die Menge des eingearbeiteten Wirkstoffs und die Wirkstoffkonzentration gleich. Bei dem zweischichtigen System gemäß der Erfindung ist jedoch die Klebkraft und damit auch die Klebkraft auf der Haut signifikant verbessert.

	Permeierte Menge an Scopolamin Base [µg/cm ²] nach								
	0 h	2 h	4 h	6 h	8 h	24 h	30 h	48 h	72 h
Einschicht Pflaster	0	14,1	30,4	44,8	59,3	152,9	185,4	263,2	355,8
Zweischicht Pflaster	0	17,5	33,8	46,0	61,0	150,0	181,7	258,7	356,8

Beispiel 2: Pflaster mit Ketoprofen als Wirkstoff

Zu 100 g einer Polyacrylatkleberlösung (Durotak 326-1051) mit einem Feststoffgehalt von 50 % werden 6 g Ölsäure und 15 g Tiaprofensäure gegeben und die Lösung solange mechanisch gerührt bis alle Tiaprofensäure gelöst ist.

Zu 80 g dieser Lösung werden 15 g einer 4-prozentigen Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat gegeben und die Lösung durch Rühren homogenisiert.
Die resultierende Lösung ist die Klebermasse A.

Zu 20 g der wirkstoffhaltigen Kleberlösung werden 2 g der 4-prozentigen Lösung von Aluminiumacetylacetonat in Ethylacetat gegeben und auch die Lösung durch Rühren homogenisiert.
Die resultierende Lösung ist die Klebermasse B.

Die Klebermasse A wird mittels einer Rakel in einer Dicke auf eine silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsge-
wicht von 100 g/m² resultiert. Die getrocknete Masse wird mit einem querelastischen Gewebe aus Viskose kaschiert.
Die Klebermasse B wird mittels einer Rakel in einer Dicke auf eine silikonisierte Polyesterfolie gestrichen, daß nach dem Entfernen der Lösemittel ein Beschichtungsge-
wicht von 25 g/m² resultiert.

Die getrocknete Masse wird mit dem oben beschriebenen getrockneten Film kaschiert, nachdem die silikonisierte Folie entfernt wurde.

Aus dem so hergestellten aus dem Viskosegewebe, zwei unterschiedlich vernetzten Matrixschichten und einer silikonisierten Polyesterfolie bestehenden Vierschichtlaminat können nun die fertigen Pflaster gestanzt werden.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Transdermales oder topisches Pflastersystem mit einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen und selbstklebenden Matrix auf der Basis von vernetzbarem Polyacrylat als Grundpolymer und einer wiederentfernbaren Schutzfolie, gekennzeichnet durch eine mindestens zweischichtige Matrix mit einem Vernetzungsgrad der der Haut zugewandten Schicht, der einer genügenden Hauthaftung derselben angepaßt und geringer ist als der Vernetzungsgrad der darüberliegenden Schicht bzw. Schichten.
2. Pflastersystem nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Schichtdicke der Hautkontaktschicht entsprechend 10-30 g/m².
3. Pflastersystem nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Vernetzung durch entsprechende Metallchelatlängen in Hydroxyl- und/oder Carboxylgruppen enthaltenden Acrylatpolymeren.
4. Pflastersystem nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Vernetzung durch eine Titanacetylacetonatverbindung oder Aluminiumacetylacetonat.
5. Pflastersystem nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Vernetzung durch Elektronenstrahleinwirkung oder UV-Bestrahlung.
6. Pflastersystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Matrixschichten die gleiche Polymerzusammensetzung und die

gleiche Konzentration an gelösten Inhaltsstoffen aufweisen.

7. Pflastersystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein Gesamtbeschichtungsgewicht der Matrix von zumindest 50 g/m².


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/36740 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. August 1998 (27.08.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00685 (22) Internationales Anmeldedatum: 9. Februar 1998 (09.02.98) (30) Prioritätsdaten: 197 06 824.3 21. Februar 1997 (21.02.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH [DE/DE]; Ir- licher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter [DE/DE]; Engerser Strasse 56, D-56564 Neuwied (DE). (74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, D-50389 Wesseling (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, MX, NO, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe- richts: 19. November 1998 (19.11.98)
(54) Title: TRANSDERMAL OR TOPICAL PLASTER SYSTEM WITH A POLYACRYLATE MATRIX WITH IMPROVED PHYSICAL PROPERTIES (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES ODER TOPISCHES PFLASTERSYSTEM MIT POLYACRYLATMATRIX MIT VERBESSERTEN PHYSIKALISCHEN EIGENSCHAFTEN (57) Abstract <p>The invention relates to a transdermal or topical plaster system with a back layer, a self-adhesive matrix containing an active ingredient and having cross-linkable polyacrylate has its base polymer, and a removable protective layer. Said plaster system is characterized in that the matrix has at least two layers and in that the degree of cross-linking of the layer facing the skin is adjusted in such a way as to be sufficient for adhesion to the skin but smaller than the degree of cross-linking of the layer(s) lying above it.</p> (57) Zusammenfassung <p>Ein transdermales oder topisches Pflastersystem mit einer Rückschicht, einer wirkstoffhaltigen und selbstklebenden Matrix auf der Basis von vernetzbarem Polyacrylat als Grundpolymer und einer wiederentfernbaren Schutzfolie, ist gekennzeichnet durch eine mindestens zweischichtige Matrix mit einem Vernetzungsgrad der der Haut zugewandten Schicht, der einer genügenden Hauthaftung derselben angepaßt und geringer ist als der Vernetzungsgrad der darüberliegenden Schicht bzw. Schichten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
RJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauritanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/00685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 98 25591 A (ROTTA RESEARCH B V) 18 June 1998 see page 7, last paragraph see page 8, line 4 - line 14 see page 11 - page 13; examples 1,2 --- -/--	1,3,4,6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 1998

Date of mailing of the international search report

08/10/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Info: onal Application No

PCT/EP 98/00685

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 20, 20 May 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 192597, KISHI TAKASHI: "Therapeutic tapes containing multiple layers of adhesives" XP002078921 see abstract	1
A	& DATABASE WPI Section Ch, Week 9036 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 90-272632 & JP 02 193915 A (SEKISUI CHEM CO LTD) , 31 July 1990 see abstract	1
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 470, 15 October 1990 & JP 02 193915 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 31 July 1990 see abstract	1
A	EP 0 464 573 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 8 January 1992 see page 3, line 23 - line 27 see page 5; example 1	1,4
A	WO 86 00814 A (KEY PHARMA) 13 February 1986 cited in the application see page 3, line 6 - line 12 see page 7, line 5 - line 24	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00685

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9825591 A	18-06-1998	EP 0856311 A	05-08-1998
EP 0464573 A	08-01-1992	DE 4020144 A	09-01-1992
		AT 164769 T	15-04-1998
		CA 2045290 A	26-12-1991
		DE 59108962 D	14-05-1998
		ES 2116989 T	01-08-1998
		FI 913072 A	26-12-1991
		JP 2700362 B	21-01-1998
		JP 4230212 A	19-08-1992
		NO 301049 B	08-09-1997
		US 5306503 A	26-04-1994
WO 8600814 A	13-02-1986	AU 576889 B	08-09-1988
		AU 4676185 A	25-02-1986
		EP 0190262 A	13-08-1986
		FI 861177 A,B	20-03-1986
		HK 94093 A	17-09-1993
		JP 4040326 B	02-07-1992
		JP 61502760 T	27-11-1986
		US 5186938 A	16-02-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 98/00685

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ¹	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 98 25591 A (ROTTA RESEARCH B V) 18. Juni 1998 siehe Seite 7, letzter Absatz siehe Seite 8, Zeile 4 - Zeile 14 siehe Seite 11 - Seite 13; Beispiele 1,2 --- -/-	1,3,4,6



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

¹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipis oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 1998

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

08/10/1998

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 98/00685

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 114, no. 20, 20. Mai 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 192597, KISHI TAKASHI: "Therapeutic tapes containing multiple layers of adhesives" XP002078921 siehe Zusammenfassung	1
A	& DATABASE WPI Section Ch, Week 9036 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 90-272632 & JP 02 193915 A (SEKISUI CHEM CO LTD) , 31. Juli 1990 siehe Zusammenfassung	1
A	& PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 470, 15. Oktober 1990 & JP 02 193915 A (SEKISUI CHEM CO LTD), 31. Juli 1990 siehe Zusammenfassung	1
A	EP 0 464 573 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 8. Januar 1992 siehe Seite 3, Zeile 23 - Zeile 27 siehe Seite 5; Beispiel 1	1,4
A	WO 86 00814 A (KEY PHARMA) 13. Februar 1986 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 3, Zeile 6 - Zeile 12 siehe Seite 7, Zeile 5 - Zeile 24	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter. nales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00685

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9825591 A	18-06-1998	EP 0856311 A	05-08-1998
EP 0464573 A	08-01-1992	DE 4020144 A	09-01-1992
		AT 164769 T	15-04-1998
		CA 2045290 A	26-12-1991
		DE 59108962 D	14-05-1998
		ES 2116989 T	01-08-1998
		FI 913072 A	26-12-1991
		JP 2700362 B	21-01-1998
		JP 4230212 A	19-08-1992
		NO 301049 B	08-09-1997
		US 5306503 A	26-04-1994
WO 8600814 A	13-02-1986	AU 576889 B	08-09-1988
		AU 4676185 A	25-02-1986
		EP 0190262 A	13-08-1986
		FI 861177 A, B	20-03-1986
		HK 94093 A	17-09-1993
		JP 4040326 B	02-07-1992
		JP 61502760 T	27-11-1986
		US 5186938 A	16-02-1993